

(19) REPUBLICA DE CUBA



Oficina Cubana de la
Propiedad Industrial

(11) No de publicación:

CU 22199 A1

(21) No. de solicitud : 73/88

(51) Int. Cl: A61K 9/22

(12)

Certificado de Autor de Invención

(22) Fecha de presentación : 1988.05.19

(71) Solicitantes: Centro Nacional de Investigaciones Científicas; (CU)

(30) Prioridad :

(72) Inventor/es: Suzarte Paz, Alberto Guillermo (CU) ; Jordán Martínez, Guillermo (CU) ; Echeverría Pérez, Mayda Luisa (CU) ; Iglesias Rodríguez, Gerardo (CU) ; Campaña Castellano, Heriberto (CU) ; Lao Quan, Graciela (CU) ; Sosa Ribalta, Pedro (CU) ; Perdomo Naranjo, Urbano Gregorio (CU) ; Díaz Aguila, Elsa Eneida (CU) ; Tirado Morales, Susana (CU) ; Tillan, Juana ; (CU)

(45) Fecha de publicación : 1995.01.06

(73) Titular: Centro Nacional de Investigaciones Científicas, domiciliado en Ave. 25 No. 15202, esquina a 158, Cubanacán, Playa; (CU)

(74) Agente: Alonso Onega, Hilda ; (CU)

(54) Título: POLIMEROS DERIVADOS DEL ACETATO DE VINILO COMO AGLUTINANTES Y MATRICES EN FORMULACIONES DE ACCION CONTROLADA DE USO ORAL.

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con el campo de la producción de preparados farmacéuticos de ingestión oral, específicamente tabletas, que facilitan la entrega del principio activo al organismo de forma demorada o sostenida, garantizándose así mayor efectividad del tratamiento, mayor aprovechamiento del fármaco, eliminándose los riesgos de sobredosis. La presente invención se basa en el empleo de polivinil acetato modificado por hidrólisis de menos del 50% de los grupos acetatos, o no modificado, de peso molecular promedio en peso entre 10 000 y 200 000 daltons, para fungir como aglutinante y matriz controladora de la liberación de fármacos, principios activos o mezcla de ellos, en tabletas contentivas o no de otros excipientes. Estos polímeros no son tóxicos, son insolubles en medio acuoso, se obtienen con elevada pureza (monómero residual <10ppm) y forman lentamente un hidrogel por contacto prolongado con el medio acuoso del tracto gastrointestinal. Las formulaciones que lo contienen presentan para diferentes lotes de fabricación muy buena reproducibilidad de las velocidades de liberación.

El peso molecular promedio, el grado de modificación, la distribución de secuencias de unidades monoméricas y las proporciones polímero- fármaco-otros excipientes son parámetros a escoger intencionalmente para lograr una velocidad de liberación adecuada. Esta última es muy poco afectada por grandes diferencias en el valor de la compresión con que se hacen las tabletas.

En virtud de la buena propiedad como aglutinante de los polímeros cuyo uso se reivindica, las tabletas presentan buena apariencia, alta dureza y baja friabilidad.

73/88

MEMORIA DESCRIPTIVA

POLIMEROS DERIVADOS DEL ACETATO DE VINILO COMO AGLUTINANTES Y MATRICES EN FORMULACIONES DE ACCION CONTROLADA DE USO ORAL

Esta invención está dirigida al campo de las formulaciones de uso oral en forma de tabletas y que presentan acción terapéutica retardada, controlada o sostenida, igualmente se dirige a todos los posibles campos de utilización en que un principio activo o sustancia, o mezcla de ellos, debe ser entregado a un medio líquido externo a partir de un comprimido o tableta con velocidad de liberación controlada.

Actualmente existen en la literatura científica de patentes y en el mercado de productos farmacéuticos numerosos ejemplos de solución al problema de lograr que un fármaco, principio activo o sustancia sea entregado con una velocidad tal, que el organismo receptor disponga en todo momento de la cantidad adecuada para un mejor efecto curativo o preventivo.

Para lograr este fin se ha hecho uso de varios principios, tales como:

- a)- Difusión controlada a través de matrices y membranas permeables.
- b)- Formación lenta de un hidrogel a partir del agente ocluyente y difusión del fármaco o principio activo a través del gel.
- c)- Difusión del fármaco a través de un orificio en una membrana polimérica permeable al agua que recubre una tableta compuesta, con un núcleo de droga sólida. El dispositivo permite la entrega de la droga a velocidad constante.
- d)- Erosión del agente fijante del fármaco o principio activo por lenta disolución.
- e)- Erosión del agente fijante mediante degradación química o biológica.
- f)- Combinación de varios principios.

La entrega a velocidad constante de una sustancia sólo puede alcanzarse si se emplea el principio c) o si se emplea condiciones adecuadas para este propósito al utilizar el principio b). La entrega a velocidad constante presenta la ventaja de un mejor ajuste de dosis, sobre todo para aquellos fármacos que presentan un rango terapéutico estrecho y que se suministra de forma continuada, puesto que se eliminan o minimizan las oscilaciones de concentración de sangre (picos o valles) que pueden salir del rango terapéutico.

Desde el punto de vista tecnológico el principio b) resulta mucho más sencillo que el principio c). En general en muchos de los trabajos y patentes publicadas referidos a formulaciones de acción controlada o sostenida de fármacos o principios activos se proponen métodos que presentan alguna o gran complejidad tecnológica, como es el caso de la obtención de microcápsulas, tabletas compuestas, etc. Además, muchos de estos métodos requieren del uso de varios excipientes "controladores". El costo de estos últimos no es siempre bajo, pues no son objetos de producción masiva para otros usos, o deben ser modificados para el presente uso por métodos más o menos complejos.

El empleo de polímeros formadores de hidrogeles insolubles como matrices controladoras (principio b) presenta, además de la posibilidad de una liberación constante, la ventaja de constituir sistemas poco sensibles a alteraciones no grandes de la composición de la formulación, del valor de la compresión en el caso de la confección de tabletas, etc., variaciones inevitables en cualquier proceso tecnológico.

Existen numerosos ejemplos de formulaciones farmacéuticas en que se emplean estos polímeros: Pat. RFA 2 908 847, Pat GB 1 263 392, Pat FR. 2 190 409, 2 535 202, Pat. JP 61-4814

La esencia de la presente invención la constituye el uso de polivinil acetato, de peso molecular promedio entre 10 000 y 200 000 daltons, con contenido de acetato de vinilo residual menor de 10 ppm, libre de otras sustancias que presenten toxicidad, modificados por hidrólisis o alcoholólisis de menos del 50% de las funciones acetato, o no modificado, como único o fundamental aglutinante y agente controlador de la velocidad de liberación de fármacos, principios activos o sustancias en general, ocluidas en tabletas. La oclusión del fármaco, principio activo o sustancia en general dentro de una matriz de alguno de los polímeros cuyo uso se reivindica en esta patente, puede ocurrir por cualquier vía o método, por ejemplo:

- a) Mediante empleo de soluciones de polímero para depositar el mismo sobre la sustancia principio activo o fármaco, sólida o líquida adsorbida sobre sólido inerte, por evaporación del solvente.
- b) Por mezcla íntima de granulado de polímero y sustancia sólida o sustancia líquida adsorbida sobre otra sustancia sólida inerte.
- c) Por mezcla íntima de los sólidos, humectación con solvente y secado posterior.

El acetato de vinilo (monómero) es un producto comercial de relativo bajo costo. Su polimerización radicalica constituye un proceso tecnológicamente sencillo. Resulta técnicamente posible obtener polivinil acetato de peso molecular entre 10 000 y 200 00 daltons con un contenido menor de 10 ppm de acetato de vinilo monómero, como única impureza con cierto carácter tóxico.

Con estos niveles de pureza el polivinil acetato resulta inocuo para su uso como aglutinante y matriz controladora de la velocidad de liberación de fármacos en tabletas y ha sido autorizado su uso farmacéutico.

El polivinil acetato en sí y los copolímeros obtenibles de éste por hidrólisis o alcoholólisis de menos del 50% de las funciones acetato presentes, constituyen sustancias insolubles en medio acuoso y pasan el tracto gastrointestinal sin disolverse ni ser modificados o degradados por enzimas. Estos polímeros presentan temperaturas de transición vítreas ligeramente superiores a la temperatura ambiental (36-50°C) inferiores aún, de existir trazas de humedad o de solventes.

Esto implica que durante el acto de compresión de tabletas que contienen los mencionados polímeros, estos últimos se comportan de forma plástica, constituyéndose una matriz continua, comportándose los polímeros como

aglutinantes. Una vez disipado el calor generado en la compresión, las tabletas ganan rápidamente en dureza, aunque continúan presentando una friabilidad muy baja.

El peso molecular promedio del PVAc o del PVAc de partida para la obtención de los copolímeros, la composición y la distribución de secuencias de las unidades monoméricas de éstos, y las proporciones polímero-fármaco-otros excipientes son parámetros a escoger intencionalmente para lograr una velocidad de liberación adecuada.

Está última resulta muy poco afectada por variaciones no grandes de composición de la formulación o del valor de la compresión con que se hacen las tabletas.

Otra ventaja que ofrece el uso de los polímeros que aquí se reivindica, estriba en la posibilidad de obtener liberaciones de la mayoría de una sustancia ocluida a velocidad constante (modelo cinético de orden cero). Para ello juega un papel muy importante el grado de modificación por hidrólisis o alcoholisis del PVAc a emplear, así como la distribución de secuencias del copolímero resultante. Se dominan las técnicas para alcanzar una estructura deseada a priori. En los ejemplos de realización se muestra la liberación con esta característica de tabletas de teofilina. Este tipo de comportamiento cinético es de gran importancia para aquellos fármacos que presentan un rango terapéutico estrecho, pues permite, mediante un ajuste individual de dosis, garantizar que el nivel de concentración del fármaco en sangre se mantenga en todo momento dentro del rango terapéutico.

Ejemplos de realización

Se describen experiencias de formulaciones de acción controlada de teofilina y ácido acetil salicílico con empleo de polivinil acetato, copolímero de acetato de vinilo-alcohol vinílico con distribución secuencial con tendencia a bloque (relación de persistencia $P \approx 2$) y copolímero acetato de vinilo-alcohol vinílico con distribución secuencial estadística (relación de persistencia $P \approx 1$). Las tabletas de estas experiencias se confeccionaron a partir de granulados preparados mezclando los componentes por las vías descritas anteriormente (vía seca, sin empleo de solvente) y la vía húmeda (empleando solventes).

Los ensayos de disolución de las tabletas de teofilina, que caracterizan el control de la liberación del fármaco que ejerce el polímero se efectuaron por duplicado para cada tipo de tableta, colocando una tableta en cada vaso de un disolutor Erweka DT-6 con agitador de paleta. Se empleó como medio de disolución 900 ml HCl 0,1 N, siendo la temperatura del experimento $37 \pm 1^\circ \text{C}$. Se determinó periódicamente el contenido de teofilina en el medio de disolución, espectrofotométricamente, midiendo la absorción a 270 nm y haciendo uso de una curva de calibración.

En el caso de los ejemplos de formulaciones de acción controlada de ácido acetil salicílico se procedió de forma idéntica a la descrita anteriormente pero se midió la concentración ácido acetil salicílico en el medio de disolución a 308 nm,

efectuando previamente una alcalinización de la muestra conjuntamente con la necesaria dilución. Los resultados para cada ejemplo de realización se muestran en los anexos 1-6 tal y como se obtienen según programa de computación que permite analizar el ajuste de las curvas de liberación a 4 modelos cinéticos.

Primer ejemplo de realización:

Tabletas de teofilina conteniendo 5% de PVAc no modificado, obtenidas por vía húmeda.

- Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc: $40\,200 \pm 700$ daltons.

Peso de tabletas: $127,9 \pm 3,2$ mg.

Altura de tabletas: $3,03 \pm 0,001$ mm

Dureza: $10,8 \pm 0,1$ Kgf.

Friabilidad: 0,3 %

Humedad: 0,5 %

- Resultados de liberación: Anexo 1.

Segundo ejemplo de realización:

Tabletas de teofilina conteniendo 20% de PVAc no modificado, obtenidas por vía húmeda.

-Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc: $40\,200 \pm 700$ daltons.

Peso de tabletas: $137,8 \pm 2,8$ mg

Altura de tabletas: $3,36 \pm 0,001$ mm

Dureza: > 11 Kgf.

Friabilidad: 0,1 %

Humedad: 0,6 %

- Resultados de liberación: Anexo 2

Tercer ejemplo de realización:

Tabletas de teofilina conteniendo 20% de PVAc modificado (14 % de los grupos acetatos del PVAc original sustituidos por grupos hidróxilos), obtenidas por vía húmeda.

-Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc original: $40\,200 \pm 700$ daltons

Relación de persistencia del copolímero ≈ 2

Peso de tabletas: $140 \pm 3,1$ mg.

Altura de tabletas: $3,32 \pm 0,001$ mm

Dureza: > 11 Kgf.

Friabilidad: 0,1 %

Humedad: 0,6 %

- Resultados de la liberación: Anexo 3

Cuarto ejemplo de realización:

Tabletas de teofilina conteniendo 20% de PVAc modificado (14% de los grupos acetatos del PVAc original sustituidos por grupos hidróxilos), obtenidas por vía seca.

- Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc original: $40\,200 \pm 700$ daltons

Relación de persistencia del copolímero: $P_{on} \approx 2$

Peso de las tabletas: $139,2 \pm 2,6$

Altura de las tabletas: $3,32 \pm 0,001$

Dureza: $6,9 \pm 1$ Kgf.

Friabilidad: 0,3 %

Humedad: 2,2 %

- Resultados de la liberación: Anexo 4

Quinto ejemplo de realización5z:

Tabletas de teofilina conteniendo 20% de PVAc modificado (24% de los grupos acetato del PVAc original sustituidos por grupos hidróxilos), obtenidas por vía húmeda.

-Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc original: $25\,500 \pm 600$.

Relación de persistencia en el copolímero: $P_{on} \approx 1$

Altura de las tabletas: $3,26 \pm 0.001$ mm

Peso de las tabletas: 140,1mg

Dureza: > 12 Kgf

Friabilidad: 0,4%

Humedad residual: 0,3%

- Resultados de la liberación: Anexo 5

Sexto ejemplo de realización:

Tableta de ácido acetilsalicílico conteniendo 20% PVAC no modificado, obtenidas por vía seca.

- Caracterización de las tabletas:

Peso molecular del PVAc: $40\,200 \pm 700$ daltons

Peso de las tabletas: $520\text{ mg} \pm 26\text{ mg}$.

Dureza de las tabletas: 8 ± 1 Kgf.

- Resultados de la liberación: Anexo 6

REIVINDICACIONES

1) Formulación de preparados de uso en medicina humana o veterinaria, para el tratamiento de plantas, constituidos por tabletas, pellets o comprimidos en general caracterizados por el empleo de polivinil acetato (modificado por hidrólisis o alcoholólisis de menos del 50% de sus grupos acetatos), o no modificados, como medio fundamental y simultáneo, tanto de aglutinación en la compresión, como de oclusión y control de la velocidad de liberación del principio activo.

2) Formulación de comprimidos obtenidos a partir de granulados caracterizados por la mezcla íntima de polivinil acetato modificado por hidrólisis o alcoholísis o no modificado, con el o los principios activos y algunos o todos los demás excipientes de la formulación, mediante procedimientos que implican uso o no de solventes u humectantes del polímero.

3) Formulación de comprimidos caracterizados por contener además de polivinil acetato modificado por hidrólisis o alcoholísis o no modificado y el o los principios activos, y eventualmente otras sustancias auxiliares como lubricantes, rellenos, etc.

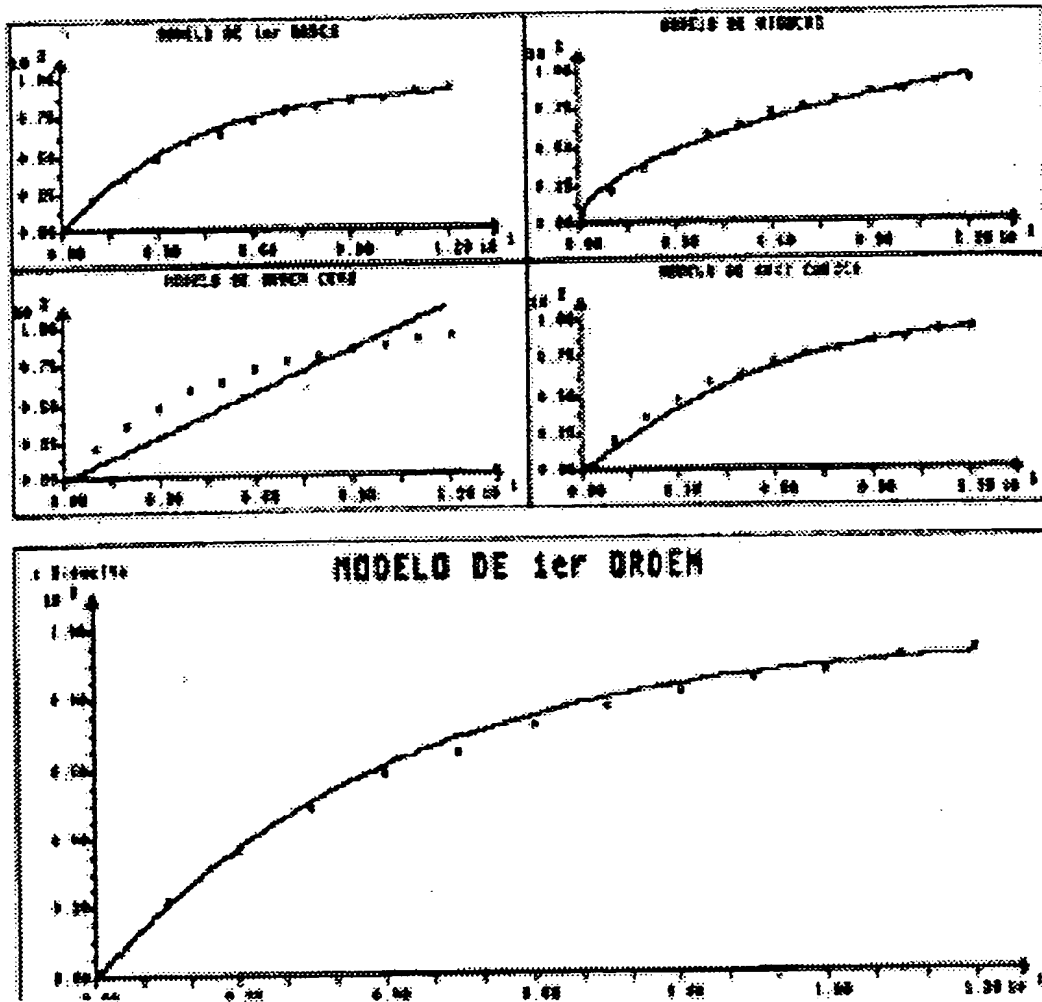
ANEXOS

Anexo 1

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1670	22.2	27.5	21.2	26.4	9.5	11.8	28.0	34.7	15.6	19.4
2.00	0.2795	37.1	46.0	37.8	46.9	19.0	23.5	39.5	49.1	29.5	36.6
3.00	0.3657	48.5	60.2	50.7	63.0	28.4	35.3	48.4	60.1	41.7	51.7
4.00	0.4409	58.5	72.6	60.7	75.4	37.9	47.1	55.9	69.4	52.2	64.9
5.00	0.4865	64.5	80.1	68.6	85.2	47.4	58.9	62.5	77.6	61.4	76.2
6.00	0.5408	71.7	89.1	74.7	92.7	56.9	70.6	68.5	85.0	69.1	85.8
7.00	0.5784	76.7	95.3	79.4	98.6	66.3	82.4	73.9	91.8	75.6	93.9
8.00	0.6108	81.0	100.6	83.1	103.2	75.8	94.2	79.1	98.2	81.0	100.6
9.00	0.6379	84.6	105.1	86.0	106.8	85.3	105.9	83.9	104.1	85.4	106.0
10.00	0.6545	86.8	107.8	88.3	109.6	94.8	117.7	88.4	109.8	88.8	110.3
11.00	0.6860	91.0	113.0	90.0	111.8	104.3	129.5	92.7	115.1	91.4	113.5
12.00	0.7013	93.0	115.5	91.4	113.5	113.7	141.3	96.8	120.2	93.3	115.9
Inf.	0.7252	96.2	119.5	96.2	119.5	--	--	--	--	--	--
Total	0.7539	100.0	124.2	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.2495	9.4783	27.9502	0.2632
Desv. est. de regresión	2.2476	15.4723	2.9090	4.3521
Desv. est. de la const.	0.0506	4.4820	3.8908	0.0342
Coef. de correlación	0.9950	0.7270	0.9916	0.9812

Peso de muestra:	P:	127.000 mg
Cantidad total de droga en la muestra:		124.19 mg
% de droga en la muestra:	%:	97.79 %



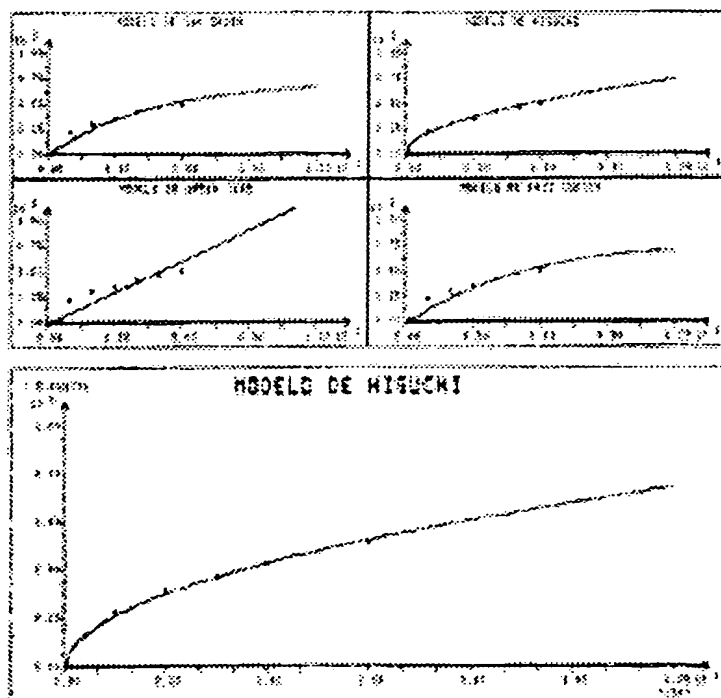
BEST AVAILABLE COPY

Anexo 2

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1630	23.6	26.9	14.6	16.6	10.1	11.5	21.6	24.6	12.9	14.7
2.00	0.2198	31.8	36.2	26.2	29.8	20.3	23.1	30.6	34.8	24.1	27.5
3.00	0.2573	37.2	42.4	35.5	40.4	30.4	34.6	37.4	42.6	33.9	38.6
4.00	0.2969	43.0	48.9	42.9	48.8	40.6	46.2	43.2	49.2	42.2	48.0
5.00	0.3333	48.2	54.9	48.7	55.5	50.7	57.7	48.3	55.0	49.2	56.0
6.00	0.3586	51.9	59.1	53.4	60.8	60.9	69.3	52.9	60.3	55.0	62.6
Inf.	0.4965	71.8	81.8	71.8	81.8	--	--	--	--	--	--
Total	0.6912	100.0	113.9	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.2270	10.1435	21.6116	0.2654
Desv. est. de regresión	4.8572	9.5064	1.1536	6.2443
Desv. est. de la const.	0.0618	5.5664	2.3505	0.0978
Coef. de correlación	0.8882	0.4375	0.9940	0.8069

Peso de muestra:	P:	142.000 mg
Cantidad total de droga en la muestra:		113.86 mg
% de droga en la muestra:	%:	80.19 %

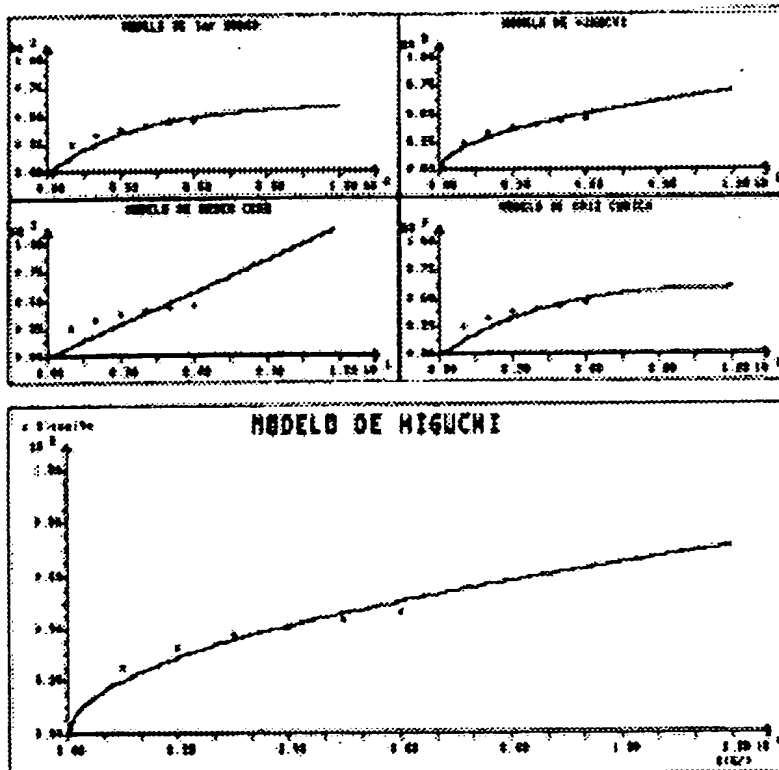


Anexo 3

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1702	25.4	28.0	14.6	16.1	9.6	10.6	20.6	22.8	12.7	14.0
2.00	0.2242	33.5	36.9	25.7	28.3	19.1	21.1	29.2	32.2	23.4	25.8
3.00	0.2560	38.2	42.2	34.1	37.6	28.7	31.7	35.8	39.4	32.4	35.8
4.00	0.2736	40.9	45.1	40.4	44.6	38.3	42.2	41.3	45.5	39.8	43.9
5.00	0.2937	43.9	48.4	45.2	49.9	47.9	52.8	46.2	50.9	45.7	50.5
6.00	0.3138	46.9	51.7	48.8	53.9	57.4	63.3	50.6	55.8	50.4	55.6
Inf.	0.4028	60.1	66.4	61.1	66.4	--	--	--	--	--	--
Total	0.6697	100.0	110.3	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.2785	9.5701	20.6436	0.2970
Desv. est. de regresión	6.3325	11.6733	3.6461	7.9331
Desv. est. de la const.	0.1180	6.8352	7.4289	0.1572
Coef. de correlación	0.5753	0.0000	0.8822	0.0000

Peso de muestra:	P:	140.000 mg
Cantidad total de droga en la muestra:		110.32 mg
% de droga en la muestra:	%:	78.80 %

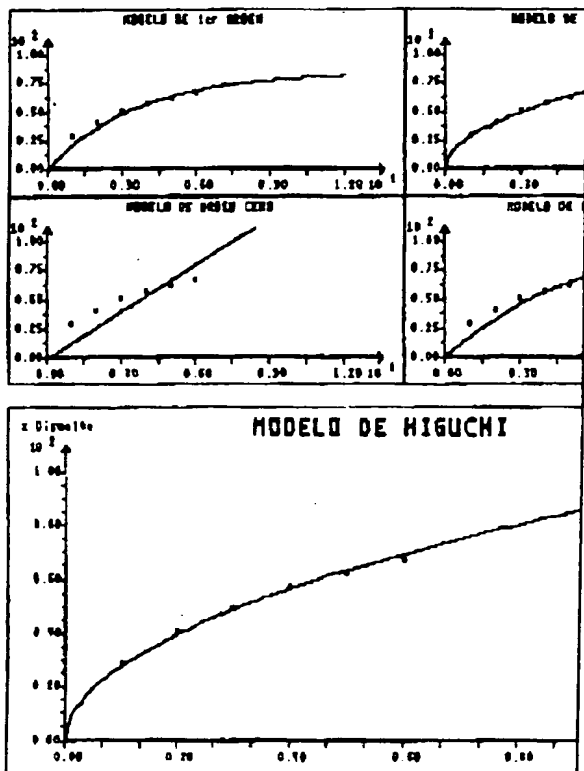


BEST AVAILABLE COPY

Anexo 4

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1854	29.8	30.5	20.8	21.3	13.4	13.7	28.5	29.2	17.9	18.3
2.00	0.2606	41.9	42.9	36.4	37.3	26.7	27.4	40.3	41.3	33.0	33.8
3.00	0.3142	50.5	51.8	48.2	49.4	40.1	41.1	49.3	50.5	45.7	46.8
4.00	0.3606	58.0	59.4	57.1	58.5	53.5	54.8	57.0	58.4	56.0	57.4
5.00	0.3910	62.9	64.4	63.8	65.3	66.8	68.4	63.7	65.3	64.3	65.9
6.00	0.4191	67.4	69.0	68.8	70.5	80.2	82.1	69.8	71.5	70.8	72.6
Inf.	0.5232	84.1	86.2	84.1	86.2	--	--	--	--	--	--
Total	0.6218	100.0	102.4	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.2836	13.3628	28.4905	0.3353
Desv. est. de regresión	4.9132	12.7253	1.6235	7.2526
Desv. est. de la const.	0.0606	7.4512	3.3079	0.1131
Coef. de correlación	0.9369	0.4241	0.9933	0.8565

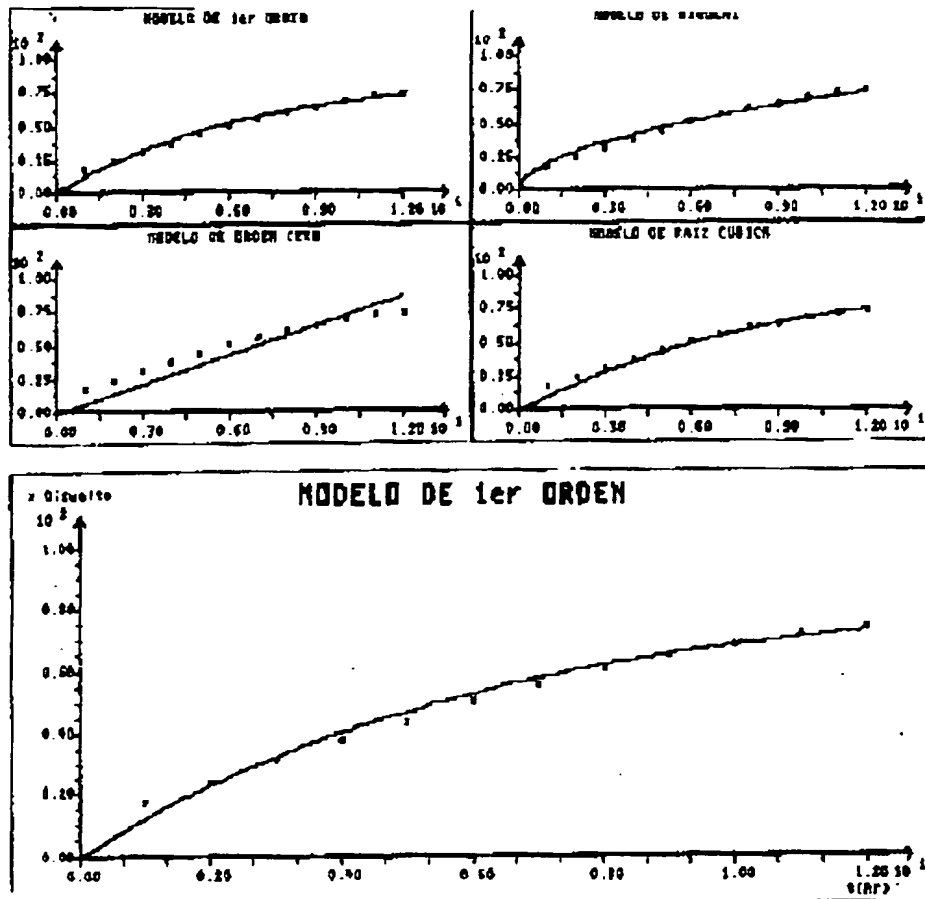
Peso de muestra:	P:	139.000 mg
Cantidad total de droga en la muestra:		102.43 mg
	%:	73.69 %
		
% de droga en la muestra:		

Anexo 5

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1167	17.9	19.2	12.7	13.6	7.2	7.7	20.9	22.5	10.3	11.1
2.00	0.1587	24.4	26.1	23.4	25.2	14.3	15.4	29.6	31.8	19.8	21.2
3.00	0.2061	31.6	34.0	32.6	35.0	21.5	23.1	36.2	38.9	28.4	30.5
4.00	0.2505	38.4	41.3	40.5	43.4	28.7	30.8	41.8	44.9	36.2	38.9
5.00	0.2878	44.2	47.4	47.1	50.6	35.9	38.5	46.8	50.2	43.3	46.5
6.00	0.3293	50.5	54.2	52.8	56.7	43.0	46.2	51.2	55.0	49.7	53.4
7.00	0.3618	55.5	59.6	57.7	61.9	50.2	53.9	55.3	59.5	55.4	59.5
8.00	0.3937	60.4	64.9	61.8	66.4	57.4	61.6	59.2	63.5	60.5	64.9
9.00	0.4229	64.9	69.7	65.3	70.2	64.6	69.3	62.8	67.4	64.9	69.7
10.00	0.4471	68.6	73.7	68.3	73.4	71.7	77.0	66.1	71.0	68.8	73.9
11.00	0.4690	72.0	77.3	70.9	76.1	78.9	84.7	69.4	74.5	72.2	77.5
12.00	0.4836	74.2	79.7	73.1	78.5	86.1	92.4	72.5	77.8	75.1	80.6
Inf.	0.5583	85.7	92.0	85.7	92.0	--	--	--	--	--	--
Total	0.6517	100.0	107.4	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.1599	7.1743	20.9184	0.1846
Desv. est. de regresión	2.2790	8.3862	2.9916	2.9559
Desv. est. de la const.	0.0179	2.4293	4.0013	0.0184
Coef. de correlación	0.9928	0.8972	0.9875	0.9878

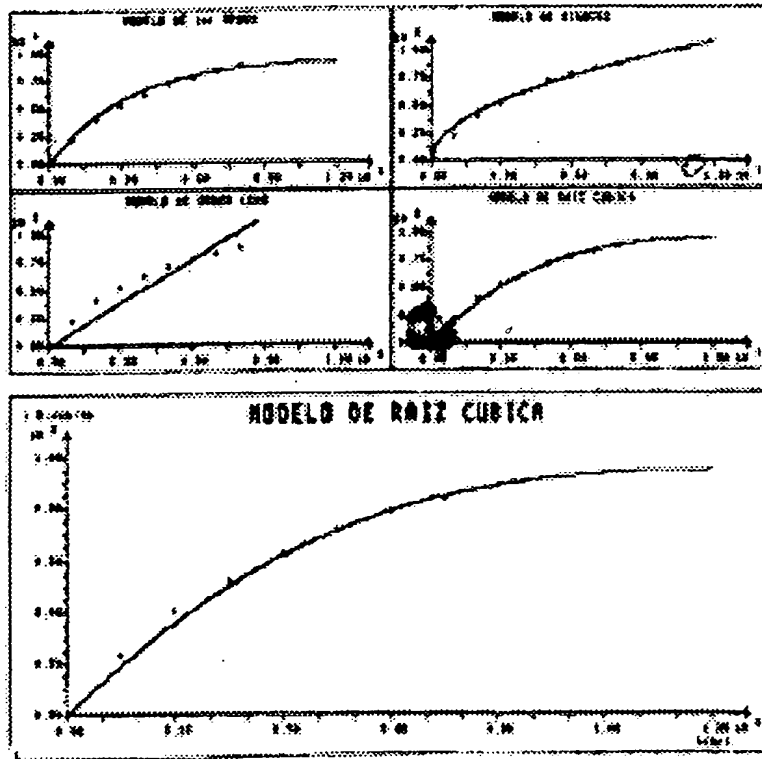
Peso de muestra:	P:	137.900 mg
Cantidad total de droga en la muestra:		107.36 mg
% de droga en la muestra:	%:	77.85 %



Anexo 6

t(hr)	Abs	Observados		1er. Orden		Orden cero		Higuchi		Raíz cúbica	
		% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg	% D	mg
1.00	0.1400	23.9	89.2	25.2	94.0	13.0	48.4	31.3	116.6	19.8	73.8
2.00	0.2400	41.0	152.9	43.7	163.1	25.9	96.7	44.2	164.9	36.6	136.6
3.00	0.3100	53.0	197.5	57.3	213.7	38.9	145.1	54.2	202.0	50.8	189.1
4.00	0.3700	63.2	235.8	67.3	250.9	51.9	193.4	62.6	233.3	62.4	232.5
5.00	0.4200	71.8	267.6	74.6	278.2	64.9	241.8	70.0	260.8	71.8	267.5
6.00	0.4600	78.6	293.1	80.0	298.3	77.8	290.1	76.6	285.7	79.1	295.0
7.00	0.4900	83.8	312.2	84.0	313.0	90.8	338.5	82.8	308.6	84.7	315.9
8.00	0.5200	88.9	331.3	86.9	323.8	103.8	386.8	88.5	329.9	88.8	331.1
Inf.	0.5550	94.9	353.6	94.9	353.6	--	--	--	--	--	--
Total	0.5850	100.0	272.8	--	--	--	--	--	--	--	--

	1er. orden	Orden cero	Higuchi	Raíz cúbica
Constante de velocidad	0.3091	12.9713	31.2890	0.3424
Desv. est. de regresión	2.8939	11.9206	3.2698	2.4847
Desv. est. de la const.	0.0627	5.2026	5.5625	0.0266
Coef. de correlación	0.9917	0.8476	0.9894	0.9939



BEST AVAILABLE COPY